

## Ultrastruktur der gonadotropen Zellen der Rattenhypophyse nach Gabe antiandrogener Substanzen\*

W. Saeger

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert)

Eingegangen am 12. Januar 1974

### Ultrastructure of the Gonadotropic Cells of the Pituitary Gland in Rat Following Administration of Antiandrogens

*Summary.* The gonadotrophic cells of the male rat adenohypophysis were investigated by light and electron microscopy after castration, after administration of the antiandrogen cyproterone, and after treatment with the steroidogenesis inhibitor amino-glutethimide. The numbers of FSH and ICSH gonadotrophs were generally higher in the three test groups than in normal controls and their structures were of the same kind. Examination of the ultrastructure revealed an increase and dilatation of the rough endoplasmic reticulum, enlargement of the ring-shaped Golgi complexes, and a moderate decrease in the content of secretory granules. The dilatation of the ergastoplasm resulted in some cases in signet-ring cells corresponding to the castration cells seen by light microscopy. No qualitative differences in pituitary gonadotrophs were found to result from surgical or so-called chemical castration, but there were quantitative differences. The ultrastructural and histological features after castration were more evident. Many degenerating gonadotrophs were present. FSH cells could be differentiated from ICSH cells in nearly all cases.

The findings indicate a substantially increased synthesis of FSH and ICSH as a sign of the excessive hypothalamic stimulation which had been proved by hormonal investigations. Hence we may infer that the gonadotrophin-releasing factors do not only stimulate the gonadotrophs but also produce hyperplasia of these cells.

Die Ultrastruktur der Adenohypophyse erfährt charakteristische Veränderungen, wenn im Tierversuch bestimmte periphere endokrine Organe durch Exstirpation ausgeschaltet werden. Nach Entfernung der Nebennieren treten die Adrenalektomiezellen (Siperstein und Allison, 1965; Kurosumi und Kobayashi, 1966; Yamada und Yamashita, 1967; Siperstein und Miller, 1970) auf, nach Exstirpation der Schilddrüse die Thyreoidektomiezellen (Farquhar und Rinehart, 1954b, 1955; Harumiya, 1972; Tixier-Vidal *et al.*, 1972; Shiino *et al.*, 1973) und nach Gonadektomie die Kastrationszellen (Farquhar und Rinehart, 1954a; Barnes, 1963; Girod und Dubois, 1964; Yoshimura und Harumiya, 1965; Foncin und LeBeau, 1966; Tixier-Vidal *et al.*, 1972; Gomez-Dumm und Echave-Llanos, 1973). Ätiologisch liegt diesen Veränderungen eine regulativ verstärkte Stimulation der ACTH-, TSH- bzw. Gonadotropin-bildenden Zellen zugrunde.

Gleichartige Veränderungen wie nach operativer Ausschaltung der endokrinen Drüsen lassen sich durch Gabe antihormonell wirksamer Substanzen erzielen. So konnten Adrenalektomiezellen durch Adrenostatica (Schechter, 1969; Cameron und Foster, 1972; Saeger und Caselitz, 1973) und Thyreoidektomiezellen durch

\* Mit Unterstützung durch den Sonderforschungsbereich Endokrinologie (SFB 34) der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Thyrostatica (Barnes, 1963; Hemme, 1972; Mira-Moser, 1972; Rosa und d'Angelo, 1972) erzeugt werden.

Bei der sog. „*chemischen Kastration*“ (Labhart *et al.*, 1971) durch antiandrogene Substanzen werden beim männlichen Tier die peripheren Rezeptoren des Testosterons blockiert. Zu den rein antiandrogenen Substanzen zählt das Cyproteron, bei dem durch eine Verminderung des endogenen Testosterons über den Rückkoppelungsmechanismus eine hypothalamische Stimulation der gonadotropen Partialfunktion der Adenohypophyse eintritt. Histologisch konnten Kastrationszellen (Neumann, 1966) und dementsprechend auch erhöhte FSH- und ICSH-Plasmawerte (Berswordt-Wallrabe und Neumann, 1967, 1968) nachgewiesen werden. In den Hoden resultiert eine Hemmung der Spermiogenese (Neumann *et al.*, 1967) und eine Stimulation der Leydigzellen (Neumann *et al.*, 1967; Mietkiewski und Lukaszyk, 1969).

Bei dem Adrenostaticum Aminoglutäthimid (Elipten®) erfolgt außer einer Hemmung der Cortisol- und Aldosteronsynthese (Fishman *et al.*, 1967) auch eine Blockierung der Sexualsterioide (Dexter *et al.*, 1967), da es in die Steroidhormonsynthese bereits bei dem frühen Schritt von Cholesterol zum Pregnenolon durch Hemmung der 20-22-Desmolasereaktion eingreift. In den Leydigzellen des Hodens kommt es dementsprechend zu einer Lipidanreicherung (Nüesch und Siebenmann, 1973). Folglich sind unter Einwirkung von Aminoglutäthimid ebenso wie von Cyproteron Veränderungen an den Gonadotropin-bildenden Zellen durch die erhöhte hypothalamische Stimulation zu erwarten.

Wir hatten uns bei unseren Untersuchungen zum Ziel gesetzt, diese Auswirkungen ultrastrukturell zu erfassen und mit den Befunden nach operativer Kastration zu vergleichen. Insbesondere interessieren dabei die Fragen, ob eine Vermehrung der Gonadotropin-bildenden Zellen resultiert, ob beide Gonadotropinsezernierende Zelltypen — die FSH- und die ICSH-Zellen — gleichartig reagieren oder ob nach den verschiedenen Stoffen unterschiedliche Reaktionsmuster zu verzeichnen sind.

### Material und Methodik

Infantilen männlichen Wistaratten mit einem Körpergewicht von 40 g werden 10 mg des Antiandogens Cyproteron<sup>1</sup> in 0,2 ml eines Gemisches aus Benzol und Ricinusöl (1:10) täglich subcutan injiziert. Als Kontrollen dienten Tiere, denen nur das Benzol-Ricinus-Gemisch appliziert wurde.

Zum Vergleich wurde eine 2. Versuchsgruppe infantiler männlicher Ratten gleichen Gewichtes kastriert.

Eine 3. Gruppe bestand aus 100 g schweren männlichen Ratten, denen 25 mg Aminoglutäthimid<sup>2</sup> in destilliertem Wasser täglich intraperitoneal gespritzt wurde.

Alle Tiere wurden in Gruppenkäfigen unter Normalbedingungen mit Altrominfutter und Wasser ad libitum bei wöchentlichen Gewichtskontrollen gehalten. Nach 21 Tagen erfolgte die Tötung im Ätherrausch durch periorale Perfusionsfixation über 5 min in 3% gepuffertem Glutaraldehyd. Die Hypophysen wurden sofort entnommen und zum Teil in demselben Fixierungsmittel bei einem pH von 7,2—7,4 durch Diffusion sowie zum Teil für lichtmikroskopische Untersuchungen in neutralem Formalin nachfixiert.

Für die Elektronenmikroskopie wurde das Glutaraldehyd-fixierte Hypophysengewebe in s-Collidin-gepuffertem Osmiumtetroxyd nachfixiert und in Epon 812 eingebettet. Nach Anfertigung von toluidinblaugefärbten Semidiünnsschnitten wurden Feinschnitte auf dem Ultra-

<sup>1</sup> Wir danken der Schering AG für die Überlassung der nötigen Versuchsmengen Cyproteron.

<sup>2</sup> und der Ciba-Geigy AG für das Aminoglutäthimid (Elipten®).

mikrotom Reichert hergestellt und mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert. Mikroskopiert und photographiert wurde mit dem Zeiss-Elektronenmikroskop EM 9a.

Für die Histologie wurde Hypophysengewebe in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin, PAS und Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G nach Adams und Swettenham (1958) gefärbt. Außerdem wurden Herz, Lungen, Leber, Nieren, Pankreas, Hoden und Nebennieren histologisch aufgearbeitet.

## Ergebnisse

### Körpergewichte

Nach Cyproteron und nach Aminoglutäthimid waren die Körpergewichte der Versuchstiere im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollgruppen deutlich reduziert.

### Histologie

Nach Antiandrogenen war in den Hoden eine erhebliche Reduktion der Spermiogenese erkennbar, was den Angaben der Literatur entspricht (Cyproteron: Neumann *et al.*, 1967; Aminoglutäthimid: Nüesch und Siebenmann, 1973).

Aminoglutäthimid führte an der Nebennierenrinde zu den bekannten (Kracht, 1961; Nüesch und Siebenmann, 1973) charakteristischen Veränderungen, die durch eine Lipidanreicherung unter dem Bild einer „Lipoidhyperplasie“ gekennzeichnet sind.

*Adenohypophyse.* Die Gonadotropin-bildenden Zellen gehören dem Mucoidzellkomplex an (Purves und Griesbach, 1954, 1955; Pearse und van Noorden, 1963) und konnten auch immunhistologisch identifiziert werden (Nakane, 1970). Sie finden sich besonders gehäuft subcapsulär, sind von ovaler bis eiförmiger Gestalt und deutlich granuliert. Die zentraler gelegenen Zellen sind etwas angulär. In der Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange-G-Methode (Adams und Swettenham, 1958) färben sie sich mit Alcianblau. Im Semidünnschnitt sind kleinste intracytoplasmatische Vacuolen auffällig (Abb. 1a), wobei einzelne Zellen auch eine große Vacuole enthalten und damit Ähnlichkeiten mit den Kastrationszellen aufweisen.

Nach Kastration fanden wir in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern (Lehmann, 1928; Purves und Griesbach, 1955; Barnett *et al.*, 1956) eine deutliche Vermehrung der gonadotropen Zellen mit Abrundung der Zelleiber und feinvacuolärer Auflockerung des Cytoplasmas. Der Granulagehalt nahm ab. Besonders an Kunststoffschnitten fällt auf, daß mehr plurivacuoläre als univacuoläre intracytoplasmatische Strukturen vorliegen (Abb. 1 b). Diese stellen die sog. Kastrationszellen dar. Auch unveränderte gonadotrope Zellen kommen vor.

Nach 3wöchiger Gabe von *Cyproteron* ist nur eine geringe Vermehrung der gonadotropen Zellen zu verzeichnen. Etwa 60% der peripheren wie auch der zentral gelegenen Zellen sind vergrößert, abgerundet und vacuolär umgestaltet. Die Vacuolen sind etwas kleiner als nach der Kastration. Univacuoläre Zellformen sind sehr selten. Der Granulagehalt ist etwas reduziert (Abb. 1 c).

Nach Injektionen von *Aminoglutäthimid* sind die gonadotropen Zellen etwas vermehrt, abgerundet und gleichfalls vacuolär verändert. Zellen mit einzelnen großen Vacuolen kommen vor. Die Kerne sind etwas exzentrisch, die Granulaanzahl ist vermindert (Abb. 1 d). Deutlich erkennbar ist eine Vermehrung und Vergrößerung der angulären ACTH-Zellen (Saeger und Caselitz, 1973).

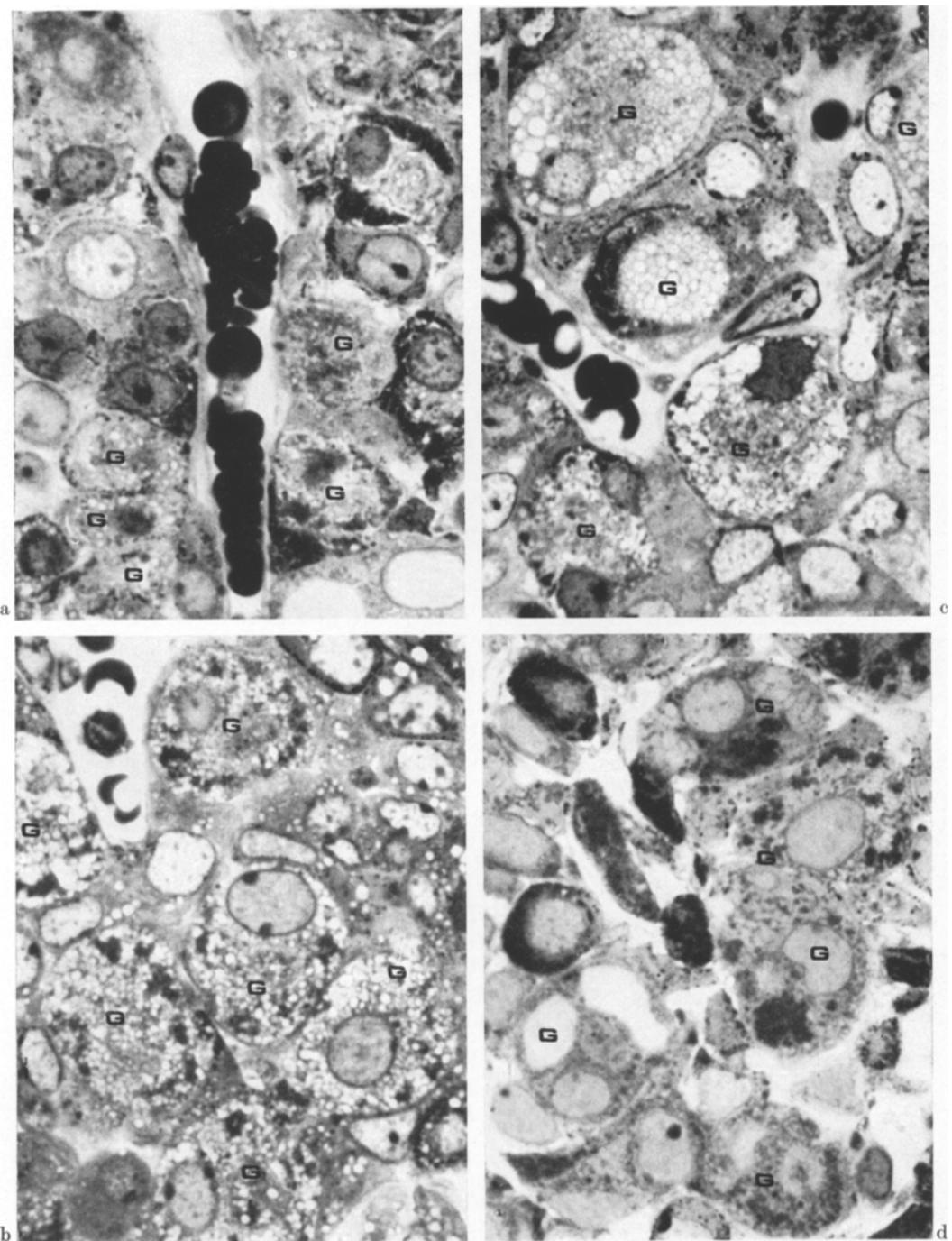


Abb. 1 a—d

### Elektronenmikroskopie

Der ultrastrukturellen Befunderhebung haben wir die aus der Literatur bekannten Charakteristika für die gonadotropen Zellen zugrunde gelegt. Einige Untersucher (Rennels, 1963; Yoshimura und Harumiya, 1965; Rennels *et al.*, 1971; Nakayama und Nickerson, 1973) konnten zwei verschiedene Typen von gonadotropen Zellen nicht sicher differenzieren, während der größere Teil Kriterien zur ultrastrukturellen Untergliederung in FSH- und ICSH- bzw. (LH-)Zellen aufgestellt hat.

Demnach sind für FSH-Zellen folgende Strukturen typisch:

1. eine überwiegend runde Form (Barnes, 1963; Dekker, 1967; Yamada *et al.*, 1967; Kurosumi, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972),

2. unterschiedlich elektronendichte, diffus verteilte, 150—300 m $\mu$  große Granula (Barnes, 1963; Girod und Dubois, 1965; Yamada *et al.*, 1967; Kurosumi, 1968; Kurosumi und Oota, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972; Zotter, 1972), außerdem 700—1000  $\mu$ m große Granula (Dekker, 1967; Kurosumi, 1968; Kurosumi und Oota, 1968), die von anderen Untersuchern als lysosomale Körper angesehen werden (Yamada *et al.*, 1967),

3. ringförmige Golgiefelder, deren Umfang fast die Größe des Kerns erreicht (histologisch als helles Feld), die nahe am Kern liegen und von einer Kette von Vacuolen umgeben werden (Kurosumi und Oota, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972; Zotter, 1972),

4. viel rauhes endoplasmatisches Reticulum, das aus dilatierten Schläuchen besteht und mit einer großen Anzahl von Ribosomen behaftet ist (Barnes, 1963; Girod und Dubois, 1965; Yamada *et al.*, 1967; Kurosumi, 1968; Kurosumi und Oota, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972; Zotter, 1972),

5. kleine Mitochondrien mit durchgehenden Cristae (Barnes, 1963; Kurosumi, 1968; Kurosumi und Oota, 1968),

6. selten Cilien mit Centriolen (Lawzewitsch *et al.*, 1972),

7. etwas exzentrisch gelegene Kerne mit 1—2 Nucleolen und etwas verteilem Heterochromatin (Dekker, 1967; Yamada *et al.*, 1967).

Für die ICSH- (bzw. LH-)Zelle gelten demgegenüber folgende Charakteristika:

1. eine überwiegend polygonale Form in direkter Anlage an ein Blutgefäß (Barnes, 1963; Girod und Dubois, 1965; Yamada *et al.*, 1967; Kurosumi, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972),

2. gleichmäßig elektronendichte, in Haufen angeordnete, an einem Pol konzentrierte 100—250 m $\mu$  große Granula (Barnes, 1963; Girod und Dubois, 1965;

Abb. 1a—d. Gonadotrope Zellen (Semidünnabschnitte). a Unbehandelte Kontrolle: Gonadotrope Zellen (G) entlang einer Capillare mit lockeren Granulierungen und sehr kleinen Vacuolen. b Nach Kastration: Gonadotrope Zellen (G) um eine Capillare mit vergrößertem Zelleib, mäßig reduziertem Granulagehalt sowie vermehrten und erheblich dilatierten Vacuolen (Kastrationszellen). c Nach Gabe von Cyproteron: Gonadotrope Zellen (G) mit verbreitertem Cytoplasma, gering reduziertem Granulagehalt und deutlich erweiterten Vacuolen. d Nach Gabe von Aminoglutäthimid: Gonadotrope Zellen (G) mit vergrößerten Cytoplasmastämmen, nur wenig reduziertem Granulagehalt und einzelnen großen neben vielen kleinen Vacuolen. 1a—d: Toluidinblau. Vergr. 1250 $\times$

Yamada *et al.*, 1967; Kurosumi, 1968; Kurosumi und Oota, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972),

3. kleine Golgifelder (Dekker, 1967; Kurosumi und Oota, 1968),

4. verstreutes ribosomenarmes rauhes endoplasmatisches Reticulum mit flachen Profilen und häufig paralleler Anordnung zum Kern (Barnes, 1963; Dekker, 1967; Yamada *et al.*, 1967; Kurosumi, 1968; Kurosumi und Oota, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972; Zotter, 1972),

5. runde Mitochondrien mit spärlichen Cristae und klarer Matrix (Lawzewitsch *et al.*, 1972),

6. eine transparente ribosomenarme Grundsubstanz (Lawzewitsch *et al.*, 1972),

7. chromatinarme runde Zellkerne mit nur vereinzelten Einkerbungen (Yamada *et al.*, 1967; Lawzewitsch *et al.*, 1972), wobei die Kern-Plasma-Relation kleiner als in den übrigen Hypophysenzellen ist (Barnes, 1963; Zotter, 1972).

Die elektronenmikroskopische Befunderhebung an den gonadotropen Zellen unserer Versuchstiere ergab folgendes:

Bei den *unbehandelten Kontrolltieren* können FSH-Zellen von ICSH-Zellen fast immer eindeutig differenziert werden. Ihre Cytostrukturen sind mit den Angaben der Literatur identisch

Die *FSH-Zellen* (Abb. 2a) enthalten ein sacculäres endoplasmatisches Reticulum, das in degenerierenden Zellformen einen queren Durchmesser von maximal  $1,6 \mu$  erreicht.

Die *ICSH-Zellen* (Abb. 2b) besitzen unterschiedlich viel, teilweise etwas dilatiertes Ergastoplasma und viele Sekretgranula.

Bei den *kastrierten Ratten* lassen die vermehrten und vergrößerten *FSH-Zellen* (Abb. 3a) eine hochgradige Erweiterung ihres ribosomenreichen endoplasmatischen Reticulums erkennen. Die einzelnen Schläuche besitzen einen durchschnittlichen Durchmesser von  $1,5 \mu$ . Zellen mit kleineren Schläuchen fehlen. Von diesen Größen finden sich fließende Übergänge bis hin zu Siegelringstrukturen, die durch Vacuolen mit sehr großem, den Kern weit übertreffenden Durchmessern gekennzeichnet sind. Besonders in degenerierenden Zellformen sind bizarre Strukturen des dilatierten Ergastoplasma mit mäanderartigem Verlauf der Schläuche erkennbar. Die freien Ribosomen sind vermehrt. Die Golgifelder besitzen Ringform und deutlich erweiterte Zisternen. Die Sekretgranula sind an Zahl reduziert und um  $200 \text{ m}\mu$  groß. Lysosomale Pigmentkomplexe finden sich nur vereinzelt. Die Mitochondrien enthalten stellenweise myelinartige Membranstrukturen. Einzelne Kerne erscheinen gelappt. Die *ICSH-Zellen* (Abb. 3b) sind unter erheblicher Verbreiterung des Cytoplasma angulär geformt. Besonders auffällig ist auch an ihnen die Vermehrung des Ergastoplasma, das sich teils saccular und teils in verlängerten parallelen Membranen darstellt. Die Golgifelder sind erheblich vergrößert. Die Zahl der Sekretgranula hat sich vermindert. Die Mitochondrien zeigen wie die FSH-Zellen einzelne wirbelartige Innenstrukturen. Pigmentkomplexe sind gleichfalls auffindbar.

Nach Injektionen von *Cyproteron* fällt an den *FSH-Zellen* (Abb. 4a) außer einer Vermehrung und Vergrößerung eine unterschiedlich ausgeprägte sacculäre Dilatation des Ergastoplasma auf. Die Schläuche haben einen Durchmesser zwischen  $0,5$  und  $2,5 \mu$ , weisen einen dichten Ribosomenbesatz auf und enthalten eine amorphe Flüssigkeit. Einzelne Siegelringzellen mit riesigen Vacuolen kommen

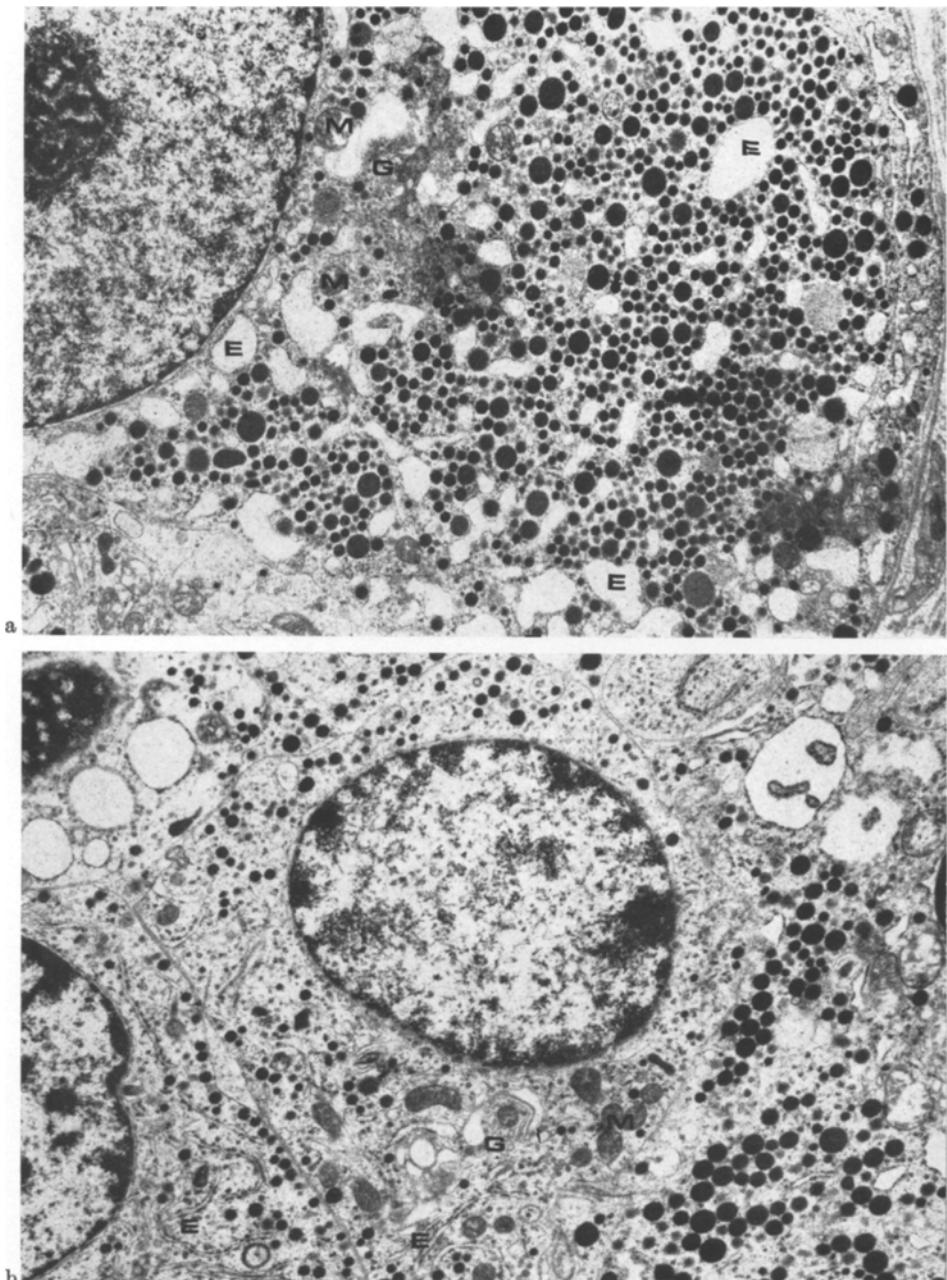


Abb. 2 a u. b. Gonadotrope Zellen unbehandelter Kontrollen. a FSH-Zelle mit bis  $1,0 \mu$  durchmessenden Ergastoplasmalschlüchen (E), überwiegend mäßigem Ribosomenbesatz, kleinem Golgiefeld (G), 150—500 m $\mu$  großen Granula und einzelnen Mitochondrien (M). Vergr. 8900 $\times$ . b ICSH-Zellen mit angulärer Form, relativ schmalen Cytoplasmasäumen, aus Lamellen aufgebautem Ergastoplasma (E) mit deutlichem Ribosomenbesatz, mittelgroßem Golgiefeld (G), 110—280 m $\mu$  großen Granula und herd förmig gehäuften Mitochondrien (M). Vergr. 9700 $\times$ .

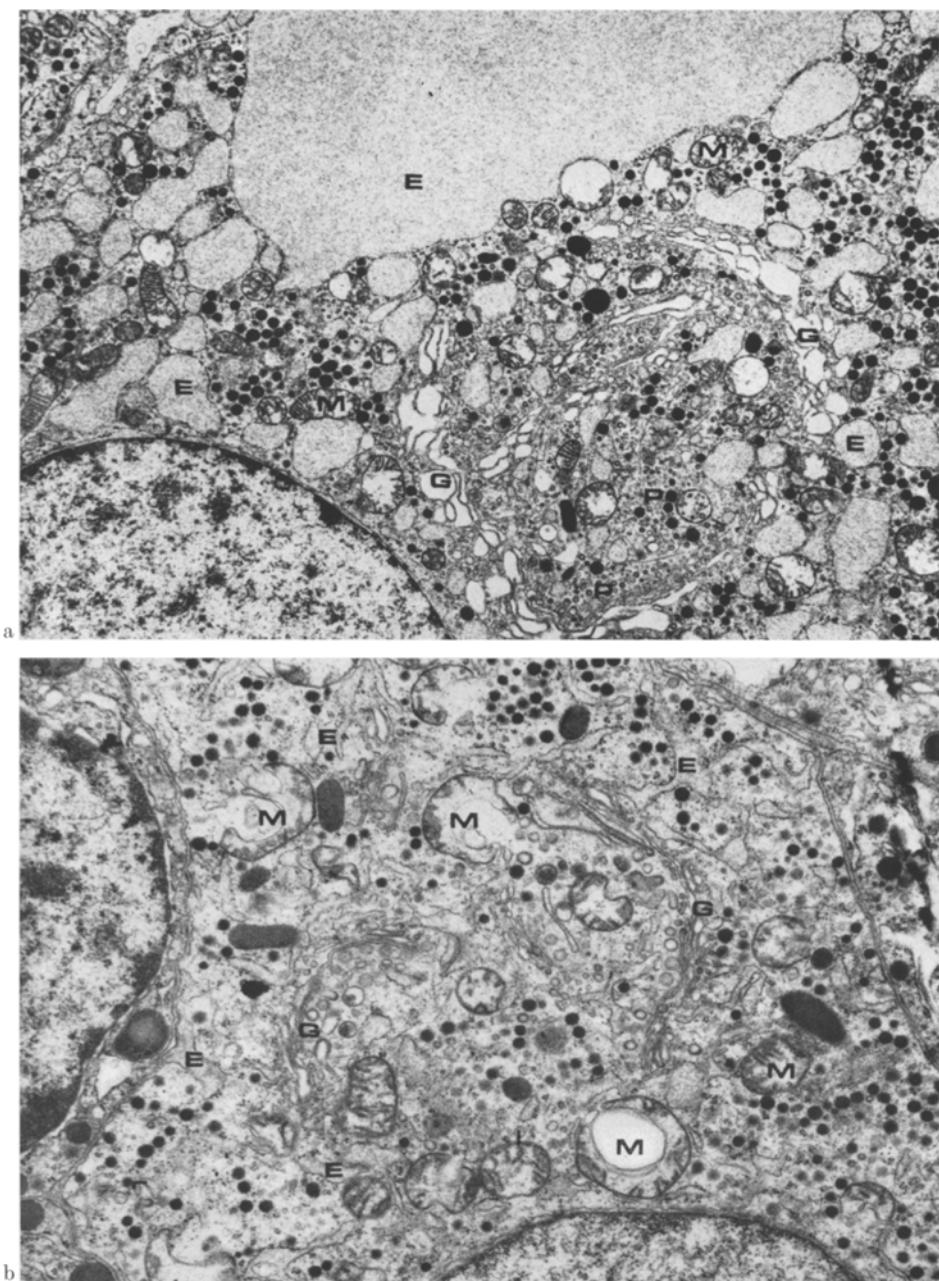


Abb. 3 a u. b. Gonadotrope Zellen nach Kastration. a FSH-Zelle mit teilweise hochgradig erweitertem Ergastoplasma (*E*) (Durchmesser bis  $9,5 \mu$ ), vergrößertem und etwas dilatiertem ringförmigem Golgifeld (*G*), vermehrten Prosekretgranula (*P*), vermindernden 170—440  $\mu\text{m}$  großen Sekretgranula und etwas vermehrten Mitochondrien (*M*). Vergr. 8750 $\times$ . b ICSH-Zelle mit deutlich ausgebildetem und etwas erweitertem Ergastoplasma (*E*), vergrößertem Golgifeld (*G*), vermehrten Prosekretgranula, vielen kleinen und einzelnen großen Sekretgranula sowie pleomorphen vermehrten Mitochondrien (*M*) mit zum Teil wirbelartigen Innenstrukturen. Vergr. 12900 $\times$

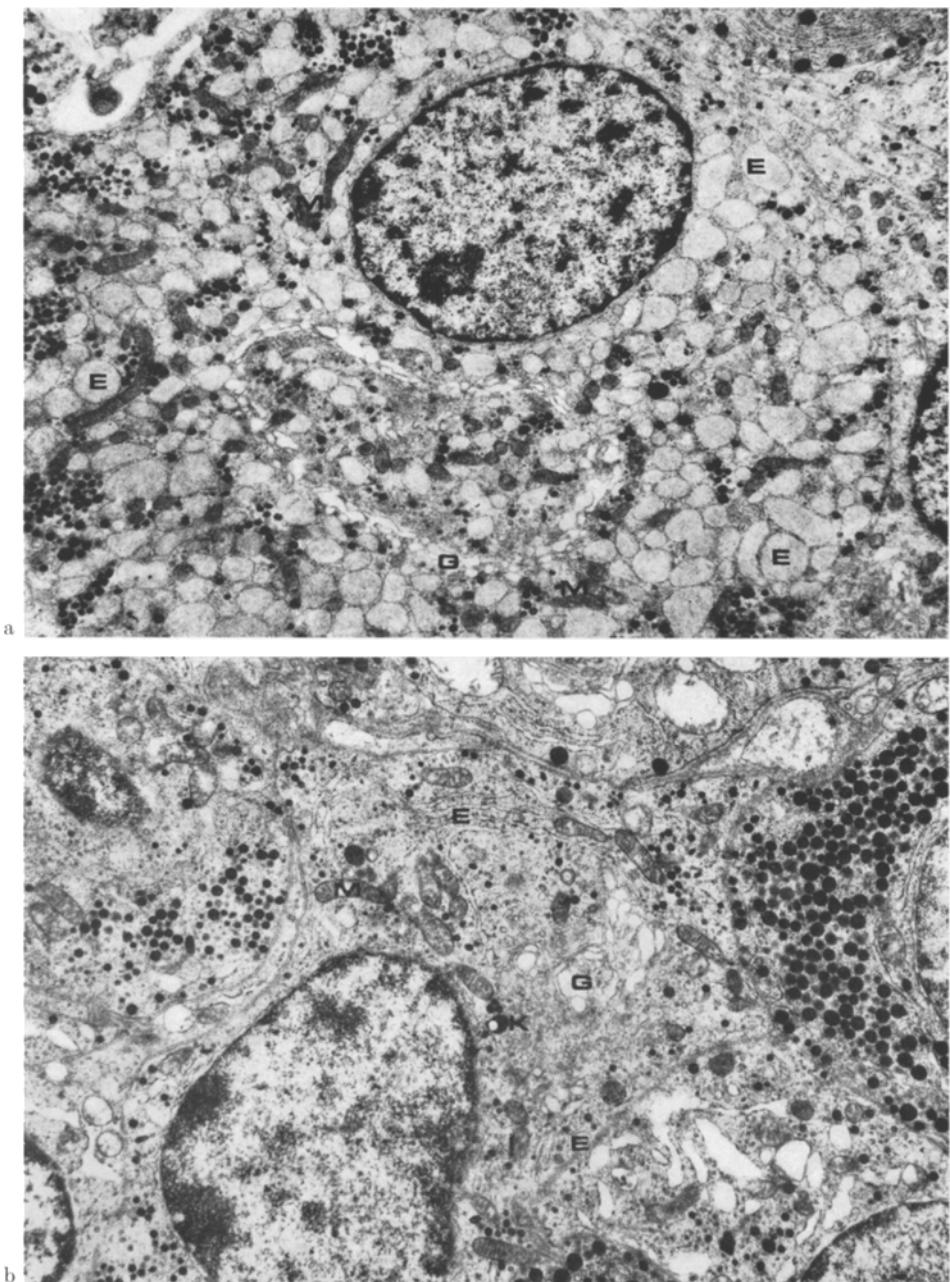


Abb. 4a u. b. Gonadotrope Zellen nach Cyproteron-Gabe. a FSH-Zelle mit vermehrtem und dilatiertem Ergastoplasma (E) (Durchmesser 0,5—1,5  $\mu$ ), vergrößertem ringförmigem Golgi-feld (G), etwas reduzierten Sekretgranula und elongierten Mitochondrien (M). Vergr. 6750 $\times$  b) ICSH-Zellen mit angulärer Form, etwas verbreiterten Cytoplasmasäumen, verlängerten und vermehrten Ergastoplasmasäumen (E), um 110  $\mu$  großen Granula, elongierten Mitochondrien (M) und einem kleinen Pigmentkomplex (K). Vergr. 9500 $\times$

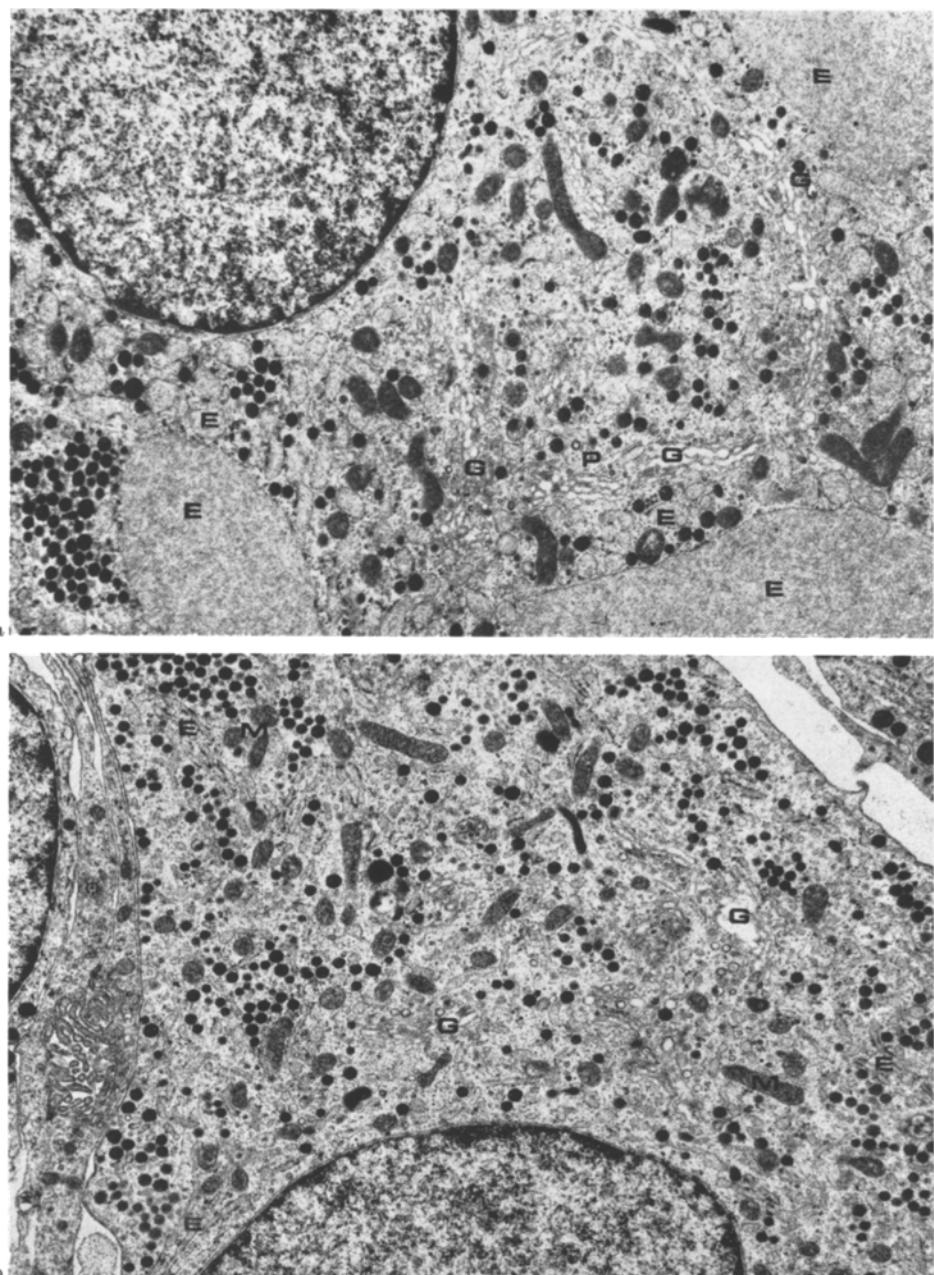


Abb. 5 a u. b. Gonadotrope Zellen nach Aminoglutäthimid-Gabe. a FSH-Zelle mit deutlich bis sehr stark vacuolisiertem Ergastoplasma (*E*) (Durchmesser 0,4—8  $\mu$ ), sehr großem ringförmigem Golgiefeld (*G*), vielen Prosekretgranula (*P*), locker angeordneten um 200  $\mu\mu$  großen Granula sowie elongierten und teilweise kommaförmigen Mitochondrien (*M*). Vergr. 10000 $\times$ . b ICSH-Zelle mit vermehrten und verlängerten Ergastoplasmamembranen (*E*), halbmondförmigem Golgiefeld (*G*), 100—300  $\mu\mu$  großen Granula und elongierten Mitochondrien (*M*). Vergr. 11000 $\times$

vor. Daneben sieht man auch weitgehend normale FSH-Zellen und Degenerationsformen mit gewundenem Verlauf des stark dilatierten Ergastoplasma und Verklumpung der übrigen Organellen. Die Golgifelder sind vergrößert und dilatiert. Der Granulagehalt ist deutlich verminder. Die Mitochondrien haben eine elongierte Form mit lamellären engstehenden Cristae. Die Kerne besitzen etwas vermehrte Heterochromatin.

Die *ICSH-Zellen* (Abb. 4 b) weisen analoge Veränderungen auf. Die Membranen des endoplasmatischen Reticulum sind vermehrt und verlängert, aber nicht dilatiert. Der Ribosomenbesatz ist weitgehend unverändert. Die Golgifelder sind prominent und bestehen aus erweiterten Zisternen. Der Granulagehalt ist auf-fallend reduziert. Ausschleusungsvorgänge sind häufig zu beobachten. Die Mitochondrien sind länglich, andere lassen myelinartige Membranverläufe erkennen. Die Kernform zeigt sich unverändert. Gedoppelte Nucleolen kommen hin und wieder vor.

*Aminoglutäthimid* bewirkte prinzipiell gleichartige Veränderungen an den gonadotropen Zellen wie Cyproteron und die Kastration. Die vermehrten *FSH-Zellen* (Abb. 5 a) weisen eine starke Dilatation des Ergastoplasma auf mit Durchmesserwerten zwischen 0,6 und 3,0 $\mu$ . Auch große, bis 13 $\mu$  durchmessende Vacuolen kommen reichlich vor. Die Membranen sind nur mittelgradig mit Ribosomen besetzt. Freie Ribosomen sind nur mäßig vermehrt vorhanden. Die Golgifelder haben sich stark entwickelt und sind teilweise gedoppelt. Die Zahl der Granula ist verminder. Die meisten Mitochondrien haben eine elongierte Form angenommen. Mehrfache Cilien kommen in einzelnen Zellen vor. Lysosomale Pigmente sind selten. Das Kernchromatin ist locker und nicht wesentlich vermehrt. Kom-pakte Nucleolen sind häufig nachzuweisen.

Die *ICSH-Zellen* (Abb. 5 b) sind deutlich vergrößert. Das rauhe endoplasmatische Reticulum ist verstärkt entwickelt, ohne wesentlich mehr Ribosomen zu besitzen. Die Golgifelder sind deutlich ausgebildet und ringförmig angelegt. Die verminderten Granula liegen locker verteilt und häufen sich an einem Pol. Die Mitochondrien sind länglich und reich an Cristae. Lysosomale Pigmente und Lipidkörper wurden kaum beobachtet. Die Kerne stehen etwas exzentrisch, ihre Membranen lassen flache Einbuchtungen erkennen.

### Diskussion

Unsere Befunde an den gonadotropen Zellen nach *Kastration* entsprechen den Veränderungen, die aus früheren Untersuchungen mitgeteilt sind (Farquhar und Rinehart, 1955; Ichikawa, 1959; Yoshimura und Harumiya, 1965; Kurosumi, 1968; Heap *et al.*, 1971; Rennels *et al.*, 1971; Tixier-Vidal *et al.*, 1972; Pearson *et al.*, 1973). Einzelne Gegensätzlichkeiten finden sich bei Girod und Dubois (1965), die auch in den ICSH-Zellen eine erhebliche Dilatation des Ergastoplasma nachwiesen, und bei Barnes (1963), die bei der Maus eine partielle Granulavermehrung beschrieb. Für diese Differenzen könnten unterschiedliche Zeiträume der Untersuchungen nach der Kastration verantwortlich zu machen sein. Beim Menschen wurden weitgehend analoge Zellstrukturen nach Kastration beobachtet (Foncin und LeBeau, 1966). Die erhebliche Vermehrung des Hormon-bildenden Organellen-apparates und die numerische Zunahme der gonadotropen Zellen stellen somit das

morphologische Substrat der Kastrations-bedingten hypothalamischen Überstimulation dar. Dementsprechend fanden sich an den LH- (gleich ICSH-)Zellen nach Zufuhr des LH-releasing-factors neben einer verstärkten Granulaausschleusung (Shiino *et al.*, 1972; Mendoza *et al.*, 1973) auch eine Vermehrung dieses Zelltyps (Mendoza *et al.*, 1973). Eine Aktivierung der Syntheseleistung der LH-Zelle ist auch durch hohe Dosen von Oestrogenen zu erreichen (Kurosumi und Oota, 1968), während unter diesen Bedingungen die FSH-Zellen an Zahl und Aktivität vermindert sind (Kurosumi und Oota, 1968). Nach Hepatektomie zeigen die FSH-Zellen eine Ergastoplasmadilatation und eine Sekretgranulaanreicherung (Zotter, 1972).

Als Modellfälle einer gesteigerten Stimulation sind die gonadotropen Zellen nach Gaben von Cyproteron oder Aminoglutäthimid anzusehen.

Nach *Cyproteron* erzeugten wir zwar eine Vermehrung der gonadotropen Zellen und eine Aktivierung der Hormonsynthese in der einzelnen Zelle; beides war jedoch weniger stark ausgeprägt als nach der Kastration. Die Veränderungen betreffen in gleicher Weise sowohl die FSH- als auch die ICSH-Zellen. Die Befunde sind Ausdruck einer regulativen Stimulierung und korrelieren zu den nachgewiesenen Erhöhungen der FSH- und ICSH-Plasmawerte (von Berswordt-Wallrabe und Neumann, 1967, 1968). Heap *et al.* (1971) fanden nach Cyproteron ähnliche Veränderungen an den gonadotropen Zellen, wobei sie darüber hinaus eine Invasion von Makrophagen zu einzelnen ICSH-Zellen hin beschrieben. Eine derartige mögliche Abräumung degenerierter Zellen konnten wir nicht beobachten. Deutlich waren aber nekrobiotische Zellformen, die durch ihre Cytoplasma- und Kernschrumpfungen bei gleichzeitiger massiver Dilatation des Ergastoplasma und Schwellung der Mitochondrien gekennzeichnet sind und als Endstufe eines Zellgenerationszyklus von Yoshimura und Harumiya (1965) beschrieben wurden.

Den gleichartigen Befunden an den gonadotropen Zellen nach *Aminoglutäthimid* liegt eine analoge Kausalität zugrunde, wobei auch an den ACTH-Zellen erhebliche Veränderungen im Sinne einer Stimulierung beschrieben worden sind (Saeger und Caselitz, 1973). Die Veränderungen an den FSH-Zellen sind nach Aminoglutäthimid etwas stärker ausgebildet als nach Cyproteron, obwohl die Hemmung der Spermiogenese nach beiden Stoffen gleichartig reduziert ist (Neumann *et al.*, 1967; Nüesch und Siebenmann, 1973). Da beiden Gruppen sehr hohe Dosen appliziert wurden, kommen hierfür Dosis-betreffende Erklärungen kaum in Betracht, so daß diese geringen Wirkungsunterschiede unklar bleiben müssen.

*Zusammenfassend* ist festzustellen, daß nach Cyproteron und nach Aminoglutäthimid wie nach Kastration die gonadotropen Zellen insgesamt vermehrt und als einzelne überwiegend stimuliert sind. Die Veränderungen sind jedoch bei beiden Stoffen deutlich geringer ausgeprägt als nach der Kastration, so daß eine sog. chemische Kastration der operativen Keimdrüsenträgern in dieser Hinsicht unterlegen ist.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß den Gonadotropin-releasing-Faktoren neben der stimulatorischen auch eine hyperplasiogene Wirkung zuzuschreiben ist.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß die FSH- und die ICSH-Zellen gleichartig reagieren und eine ultrastrukturelle Differenzierung zwischen beiden fast immer möglich ist.

Für die sorgfältige technische Assistenz sei Frau E. Grabow, Frl. B. Dotzauer und Frl. C. Drescher vielmals gedankt.

### Literatur

- Adams, C. W. M., Swettenham, K. V.: The histochemical identification of two types of basophil cell in the normal human adenohypophysis. *J. Path. Bact.* **75**, 95—103 (1958)
- Barnes, B. G.: The fine structure of the mouse adenohypophysis in various physiological states. In: *Cytologie de l'adénohypophyse*. Hrsg. von Benoit, J., DaLage, C., S. 91—110. Paris: Edit. C.N.R.S. 1963
- Barnett, R. J., Ladmann, E. J., MacAllaster, N. J., Siperstein, E. R.: The localization of glycoprotein hormones in the anterior pituitary glands of rats investigated by differential protein solubilities histological stains and bio-assay. *Endocrinology* **59**, 398—418 (1956)
- Berswordt-Wallrabe, R. von, Neumann, F.: Influence of a testosterone antagonist (Cyproterone) on pituitary and serum FSH-content in juvenile male rats. *Neuroendocrinology* **2**, 107—112 (1967)
- Berswordt-Wallrabe, R. von, Neumann, F.: Influence of a testosterone antagonist (Cyproterone) on pituitary and serum ICSH-content in juvenile male rats. *Neuroendocrinology* **3**, 332—336 (1968)
- Cameron, E., Foster, C. L.: Ultrastructural changes in the adenohypophysis of metyrapone-treated rabbits. *J. Endocr.* **52**, 343—347 (1972)
- Dekker, A.: Pituitary basophils of the Syrian hamster: an electron microscopic investigation. *Anat. Rec.* **158**, 351—368 (1967)
- Dexter, R. N., Fishman, L. M., Ney, R. L., Liddle, G. W.: Inhibition of adrenal corticosteroid synthesis by aminoglutethimide: studies of the mechanism of action. *J. clin. Endocr.* **27**, 473—480 (1967)
- Farquhar, M. G., Rinehart, J. E.: Electron microscopic studies of the anterior pituitary gland of castrate rats. *Endocrinology* **54**, 516—541 (1954 a)
- Farquhar, M. G., Rinehart, J. F.: Cytologic alterations in the anterior pituitary gland following thyroidectomy: an electron microscopic study. *Endocrinology* **55**, 857—876 (1954 b)
- Farquhar, M. G., Rinehart, J. F.: Further evidence for the existence of two types of gonadotrophs in the anterior pituitary of the rat. *Anat. Rec.* **121**, 394 (1955)
- Fishman, L. M., Liddle, G. W., Island, D. P., Fleischer, N., Küchel, O.: Effects of aminoglutethimide on adrenal function in man. *J. clin. Endocr.* **27**, 481—490 (1967)
- Foncin, J. F., LeBeau, J.: Cellules de castration et cellules FSH dans l'hypophyse humaine vues au microscope électronique. *J. Microsc. (Paris)* **5**, 523—526 (1966)
- Girod, C., Dubois, P.: Etude ultrastructurale des cellules gonadotropes antéhypophysaires chez le hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *J. Ultrastruct. Res.* **13**, 212—232 (1965)
- Gomez-Dumm, C. L. A., Echave-Llanos, J. M.: Further studies on the ultrastructure of the pars distalis of castrated male mice pituitary. *Virchows Arch. Abt. B* **13**, 145—152 (1973)
- Harumiya, K.: Fine structure of pituitary acidophils in thyroidectomized rats with or without the treatment with thyroxine and dexamethasone. *Endocr. jap.* **19**, 461—475 (1972)
- Heap, P. F., Lederis, K., Neumann, F.: Effects of cyproterone on the ultrastructure of the rat adenohypophysis. S. 147—160. In: *Subcellular organization and function in endocrine tissues*. Ed. by Heller, H., Lederis, K. Cambridge: University Press 1971
- Hemme, L.: Die Differenzierungsgenese der TSH-Zellen von *Xenopus laevis* unter Normalbedingungen und nach Thioracilbehandlung. *Z. Zellforsch.* **125**, 353—377 (1972)
- Ichikawa, A.: Electron microscope study on secretion of the rat adenohypophysis. *Acta anat. Nippon* **34**, 460—482 (1959)
- Kracht, J.: Die Nebennierenrinde bei chemischer Adrenostase. *Allergie u. Asthma* **7**, 264—271 (1961)
- Kurosumi, K.: Functional classification of cell types of the anterior pituitary gland accomplished by electron microscopy. *Arch. histol. Jap.* **29**, 329—362 (1968)
- Kurosumi, K., Kobayashi, K.: Corticotrophs in the anterior pituitary glands of normal and adrenalectomized rats as revealed by electron microscopy. *Endocrinology* **78**, 745—758 (1966)

- Kurosumi, K., Oota, Y.: Electron microscopy of two types of gonadotrophs in the anterior pituitary glands of persistent estrous and diestrous rats. *Z. Zellforsch.* **85**, 34—46 (1968)
- Labhart, A., Hedinger, C., Kistler, G., Müller, J., Prader, A., Töndury, G.: Testis. S. 451—522. In: *Klinik der Inneren Sekretion*. Hrsg. von Labhart, A. 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
- Lawzewitsch, I. von, Dickmann, G. H., Amezua, L., Pardal, C.: Cytological and ultrastructural characterization of the human pituitary. *Acta anat. (Basel)* **81**, 286—316 (1972)
- Lehmann, J.: Über das Strukturbild der Hypophyse kastrierter und nicht kastrierter Ratten unter dem Einfluß parenteral und enteral zugeführter Placentarsubstanzen. *Virchows Arch. path. Anat.* **268**, 346—373 (1928)
- Mendoza, D., Arimura, A., Schally, A. V.: Ultrastructural and light microscopic observations of rat pituitary LH-containing gonadotrophs following injection of synthetic LH-RH. *Endocrinology* **92**, 1153—1160 (1973)
- Mietkiewski, K., Lukaszyk, A.: The response of the rat testis to prolonged administration of an androgen antagonist (cypionate). *Acta endocr. (Kbh.)* **60**, 561—570 (1969)
- Mira-Moser, F.: L'ultrastructure de l'adénohypophyse du crapaud Bufo Bufo L. IV. Les modifications de la pars distalis après administration de PTU à des têtards. *Z. Zellforsch.* **135**, 195—210 (1972)
- Nakane, P. K.: Classifications of anterior pituitary cell types with immunoenzyme histochemistry. *J. Histochem. Cytochem.* **18**, 9—20 (1970)
- Nakayama, I., Nickerson, P. A.: Ultrastructural study of two gonadotrophs in rats bearing an adrenocortical carcinoma. *Amer. J. Path.* **71**, 279—294 (1973)
- Neumann, F.: Auftreten von Kastrationszellen im HVL männlicher Ratten nach Behandlung mit einem Antiandrogen. *Acta endocr. (Kbh.)* **53**, 53—60 (1966)
- Neumann, F., Berswordt-Wallrabe, R. von, Elger, W., Steinbeck, H.: Hormonhemmer-Untersuchungen mit Testosteron-Antagonisten. 18. Mosbacher Koll. Ges. Biol. Chem.: Wirkungsmechanismus der Hormone. S. 218—248. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Nüesch, H., Siebenmann, R.: Die Wirkung von Aminoglutethimid auf die Zwischenzellen des Rattenhodens. *Virchows Arch. Abt. A* **358**, 149—163 (1973)
- Pearse, A. G. E., Noorden, S. van: The functional cytology of the human adenohypophysis. *Canad. med. Ass. J.* **88**, 463—471 (1963)
- Pearson, A. K., Licht, P., Zambrano, D.: Ultrastructure of the pars distalis of the lizard *Anolis carolinensis* with special reference to the identification of the gonadotropic cell. *Z. Zellforsch.* **137**, 293—312 (1973)
- Purves, H. D., Griesbach, W. E.: The site of follicle stimulating and luteinizing hormone production in the rat pituitary. *Endocrinology* **55**, 785—793 (1954)
- Purves, H. D., Griesbach, W. E.: Changes in the gonadotrophs of the rat pituitary after gonadectomy. *Endocrinology* **56**, 374—386 (1955)
- Rennels, E. G.: Gonadotrophic cells of rat hypophysis. In: *Cytologie de l'adénohypophyse*. Hrsg. von Benoit, J., DaLage, C. S. 201—213. Paris: Edit. C.N.R.S. 1963
- Rennels, E. G., Bogdanov, E. M., Arimura, A., Saito, M., Schally, A. V.: Ultrastructural observations of rat pituitary gonadotrophs following injection of purified porcine LH-RH. *Endocrinology* **88**, 1318—1326 (1971)
- Rosa, C. G., d'Angelo, S. A.: The ultrastructure of the thyrotrophic cell during thyrotropin rebound in the adenohypophysis of the rat. *Amer. J. Anat.* **135**, 33—50 (1972)
- Saeger, W., Caselitz, J.: Ultrastrukturelle Untersuchungen an der Rattenhypophyse nach Gabe von Cortisol synthesehemmern und Methylprednisolon. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **57**, 470 (1973)
- Schechter, J.: The ultrastructure of the stellate cells in the rabbit pars distalis. *Amer. J. Anat.* **126**, 477—488 (1969)
- Shiino, M., Arimura, A., Schally, A. V., Rennels, E. G.: Ultrastructural observations of granule extrusion from the rat anterior pituitary cells after injection of LH-releasing hormone. *Z. Zellforsch.* **128**, 152—161 (1972)
- Shiino, M., Williams, M. G., Rennels, E. G.: Thyroidectomy cells and their response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in the rat. *Z. Zellforsch.* **138**, 327—332 (1973)
- Siperstein, E. R., Allison, V. E.: Fine structure of the cell responsible for secretion of adrenocorticotrophin in the adrenalectomized rat. *Endocrinology* **76**, 70—79 (1965)

- Siperstein, E. R., Miller, K. J.: Further cytophysiologic evidence for the identity of the cells that produce adrenocorticotropic hormone. *Endocrinology* **86**, 451—486 (1970)
- Tixier-Vidal, A., Chandola, A., Franquelin, F.: «Cellules de thyroidectomie» et «cellules de castration» chez la caille japonaise, *Cotunix cotunix japonica*. Etude ultrastructurale et cytoencymologique. *Z. Zellforsch.* **125**, 506—531 (1972)
- Yamada, K., Nakamura, M., Yamashita, K.: Light and electron microscopic studies of the adenohypophysis of diabetic (KK) strain of the mouse. *Z. Zellforsch.* **79**, 429—442 (1967)
- Yamada, K., Yamashita, K.: An electron microscopic study on the possible site of production of ACTH in the anterior pituitary of mice. *Z. Zellforsch.* **80**, 29—43 (1967)
- Yoshimura, F., Harumiya, K.: Electron microscopy of the anterior lobe of pituitary in normal and castrated rats. *Endocr. jap.* **12**, 119—152 (1965)
- Zotter, S.: Veränderungen der Ultrastruktur der gonadotropen Hypophysenvorderlappenzellen nach Teilhepatektomie bei der Maus. *Exp. Path.* **7**, 234—243 (1972)

Dr. med. Wolfgang Saeger  
Pathologisches Institut  
der Universität Hamburg  
D-2000 Hamburg 20  
Martinistraße 52  
Bundesrepublik Deutschland